

Biodegradable polyester-based sustained release composition**Publication number:** DE3835099**Publication date:** 1989-04-27**Inventor:** SPEISER PETER (CH); SCHLEUNIGER URS (CH);
ORSOLINI PIERO (CH); HEIMGARTNER FREDERIC
(CH)**Applicant:** DEBIOPHARM SA (CH)**Classification:**

- International: A61K9/52; A61K9/16; A61K9/22; A61K38/00;
A61K38/04; A61K38/21; A61K38/24; A61K38/27;
A61K38/28; A61K45/00; A61K47/00; A61K47/30;
A61P5/00; A61P7/02; A61P9/12; A61P25/00;
A61P25/24; A61P25/26; A61P29/00; A61P35/00;
A61P37/06; A61P43/00; A61K9/52; A61K9/16;
A61K9/22; A61K38/00; A61K38/04; A61K38/21;
A61K38/24; A61K38/27; A61K38/28; A61K45/00;
A61K47/00; A61K47/30; A61P5/00; A61P7/00;
A61P9/00; A61P25/00; A61P29/00; A61P35/00;
A61P37/00; A61P43/00; (IPC1-7): A61K37/02;
A61K47/00

- European: A61K9/16H6D4

Application number: DE19883835099 19881014**Priority number(s):** CH19870004022 19871014**Also published as:**

NL8802490 (A)
JP1157920 (A)
GB2211091 (A)
FR2622105 (A1)
ES2009347 (A6)

more >>

Report a data error here**Abstract of DE3835099**

The pharmaceutical composition is intended in particular for the sustained and controlled release of an effective dose of a medicinal substance. It comprises, as a carrier for the medicinal substance, a biodegradable polymer or copolymer or a mixture of biodegradable polymers and/or copolymers derived from a dicarboxylic acid selected from the acids of the Krebs cycle, and from an aliphatic diol containing 4 carbon atoms or from cyclohexane-1,4-dimethanol.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3835099 A1

⑤1 Int. Cl. 4:
A61K 47/00
A 61 K 37/02

⑳ Aktenzeichen: P 38 35 099.8
㉔ Anmeldetag: 14. 10. 88
㉕ Offenlegungstag: 27. 4. 89

Behörden Eigentum

DE 3835099 A1

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1
14.10.87 CH 4022/87

㉚ Anmelder:
Debiopharm S.A., Lausanne, CH

㉛ Vertreter:
Diehl, H., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat., 8000 München;
Glaeser, J., Dipl.-Ing., 2000 Hamburg; Hiltl, E.,
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Burger, E., Dipl.-Ing.,
Pat.-Anwälte, 8000 München

㉜ Erfinder:
Speiser, Peter; Schleuniger, Urs, Zürich, CH;
Orsolini, Piero; Heimgartner, Frédéric, Martigny, CH

⑤4 Pharmazeutische Zusammensetzung

Angegeben wird eine pharmazeutische Zusammensetzung, insbesondere mit einer verlängerten und kontrollierten Freigabe einer wirksamen Dosis eines Arzneistoffs. Das Kennzeichen der Zusammensetzung ist ein Träger für den Arzneistoff aus einem Polymer, einem Copolymer oder einem Gemisch aus Polymeren und/oder Copolymeren, die biologisch abbaubar sind und auf einer Dicarbonsäure, ausgewählt aus den Säuren des Krebs-Zyklus, und einem aliphatischen Diol mit 4 Kohlenstoffatomen oder 1,4-Cyclohexandimethanol basieren.

DE 3835099 A1

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, insbesondere eine Zusammensetzung, die eine verlängerte und kontrollierte Abgabe einer wirksamen Dosis eines bestimmten Arzneistoffs erlaubt.

Es gibt zahlreiche Beispiele für therapeutische Behandlungen, bei denen es erwünscht ist, mit Hilfe einer einzigen Verabreichung eine zeitlich verlängerte und hinsichtlich der in den Organismus übertretenden Dosis kontrollierte Freigabe des Arzneistoffs zu erreichen. Auf diesem Gebiet wurden schon verschiedene Lösungen vorgeschlagen, wie subcutane Implantate oder injizierbare Suspensionen von Mikroteilchen oder Mikrokapseln. Derartige Zusammensetzungen basieren auf biologisch verträglichen und biologisch abbaubaren Polymeren, beispielsweise auf Polymeren oder Copolymeren der D,L-Milchsäure und/oder Glykolsäure (siehe z.B. EP-A-0 052 510 und EP-A-0 058 481).

In der Praxis wurden interessante Ergebnisse bei therapeutischen Behandlungen mit Polypeptiden, wie LHRH oder seinen Analoga, erhalten, die in Form von Mikroteilchen oder injizierbaren Mikrokapseln verwendet wurden und auf einem Copolymer von D,L-Milchsäure und Glykolsäure (etwa 50 : 50) basierten sowie ein mittleres Molekulargewicht in der Größenordnung von etwa 50 000 aufwiesen. Diese Art des Copolymeren hydrolysiert in vivo relativ leicht, und man ist deshalb gezwungen, es mit einem höheren Molekulargewicht einzusetzen. In einem solchen Fall muß man bei der Synthese die metallorganischen Polymerisationskatalysatoren zurückführen und aus toxikologischen Gründen am Ende der Reaktion alle Spuren davon unbedingt beseitigen. Derartige Maßnahmen sind sehr langwierig und kostenaufwendig.

Auch gilt im allgemeinen, daß sich die Polymerisationstechniken unter Ausschuß von metallorganischen Katalysatoren zur Herstellung von biologisch abbaubaren Polymeren mit einem mittleren Molekulargewicht in der Größenordnung von 30 000 und mehr wenig eignen.

Um andererseits zu verhindern, daß bei dieser Art von Polymer (Lactid-co-glykolid) in vivo eine Zersetzung durch Hydrolyse zu rasch eintritt, ist man gezwungen, Mikroteilchen oder injizierbare Mikrokapseln mit einer relativ großen mittleren Abmessung herzustellen. Bei dem Injektionspräparat beobachtet man sehr häufig eine Entzündungsreaktion des Gewebes, die für den behandelten Patienten meistens sehr schmerzhaft ist.

Darüber hinaus hat man in gewissen Fällen festgestellt, daß die Regelmäßigkeit der Freigabe eines Arzneistoffs der Art eines Peptids in Form von Mikroteilchen (siehe z.B. EP-A-0 058 481) eine Quelle von Schwierigkeiten ist, insbesondere wenn es darum geht, das Phänomen der zweiphasigen Freigabe zu vermeiden.

Die pharmazeutische Industrie ist deshalb auf der Suche nach biologisch abbaubaren Polymeren, die für einen Einsatz als Träger für Arzneistoffe ausgebildet sind, insbesondere im Hinblick auf eine verlängerte und kontrollierte Freigabe des Wirkstoffs, und welche die oben genannten unangenehmen Nachteile der bisher bekannten biologisch abbaubaren Polymeren nicht aufweisen.

Die vorliegende Erfindung schlägt für dieses Problem eine vorteilhafte Lösung vor, wie sie im Patentanspruch 1 angegeben ist.

Man kennt gewisse Polyester oder Copolyester, die von Carbonsäuren des Krebs-Zyklus, wie Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure oder Oxalessäure, sowie

von Polyolen, wie Triolen, z.B. Glycerin, Mannit oder Sorbit, abgeleitet sind.

Gemäß der US-A-39 78 203 kann man sie unter anderem als Träger für Arzneistoffe, hauptsächlich Steroide, in Form von Matrices einsetzen. Die beschriebenen Polyester weisen jedoch ein relativ hohes mittleres Molekulargewicht von etwa 20 000 bis 200 000 auf. In der US-A-44 81 353 wird der Einsatz von Polyestern von Säuren des Krebs-Zyklus der oben genannten Art und von aliphatischen C₂- bis C₈-Diolen für die Herstellung von chirurgischen Gegenständen, wie Mikrorohrstutzen, sowie Verbindungs- und Nahtmaterial, vorgeschlagen. In der Druckschrift wird weder erwähnt noch in sonstiger Weise eine Anregung dazu gegeben, daß diese Art von Polyester als Träger für Arzneistoffe verwendet werden könnte.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine gut definierte Klasse von Polyestern oder Copolyestern, die man für den vorgesehenen Zweck vorteilhaft einsetzen kann. Sie befaßt sich insbesondere mit biologisch abbaubaren Polymeren, Copolymeren oder Mischungen aus Polymeren und/oder Copolymeren, aus einer Dicarbonsäure, die unter den Säuren des Krebs-Zyklus ausgewählt ist, und aus einem aliphatischen Diol mit 4 Kohlenstoffatomen oder aus 1,4-Cyclohexandimethanol. Als Dicarbonsäure aus dem Krebs-Zyklus verwendet man vorzugsweise Fumarsäure oder Bernsteinsäure, als aliphatisches C₄-Diol das 1,4-Butandiol oder das 2,3-Butandiol und auch noch das 1,4-Cyclohexandimethanol.

Gemäß der Erfindung kann man ein Polymer, wie Poly-1,4-butylen succinat, Poly-1,4-butylen fumarat, Poly-1,4-cyclohexandimethylensuccinat oder -fumarat oder auch Poly-1,3-butylen succinat oder -fumarat mit Vorteil einsetzen. Dabei ist es möglich, die vorgenannten Polyester in reinem Zustand oder in Mischungen aus mindestens zwei dieser Polyester zu verwenden. Erfindungsgemäß kann man ebenso beispielsweise ein Copolymer aus Fumar- und Bernsteinsäure sowie 1,4- oder 2,3-Butandiol benutzen. Ferner kann man ein Copolymer aus Fumarsäure und 1,4- und 2,3-Butandiol wählen. Interessante Ergebnisse erhält man mit Poly-1,4-butylen succinat, Poly-1,4-cyclohexandimethylensuccinat und Poly-2,3-butylen fumarat, obwohl diese Aufzählung nicht abschließend und einschränkend zu verstehen ist.

Gemäß einer speziellen Ausführungsform der Erfindung kann man weiterhin eines der vorgenannten Polymeren oder Copolymeren im Gemisch mit einem Polymeren oder Copolymeren einer α -Hydroxycarbonsäure, wie D- oder L-Milchsäure und Glykolsäure, einsetzen. Interessante Resultate wurden mit Mischungen aus Poly-1,4-butylen succinat und Poly-D,L-lactidco-glykolid erhalten.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Polymeren, genauer gesagt Polyester, sind durch ein relativ niedriges mittleres Molekulargewicht gekennzeichnet, das im allgemeinen bei etwa 2000 bis 50 000, vorzugsweise unter 10 000, liegt. Dies bedeutet einen Vorteil für ihre Synthese, die ohne irgendeine Rückführung der metallorganischen Polymerisationskatalysatoren durchgeführt werden kann. Die Polyester können leicht mittels üblicher Techniken, wie einer Polymerisation in geschmolzener Phase (Schmelzpolymerisation) in Gegenwart eines organischen Veresterungskatalysators, z.B. p-Toluolsulfonsäure, oder einer Polymerisation in perlförmiger Phase (Perlpolymerisation) erhalten werden.

Die so erhaltenen Polyester sind gegenüber den bis jetzt bekannten Polymeren oder Copolymeren der Milch- oder der Glykolsäure durch ein deutlicheres lipo-

philes Verhalten gekennzeichnet. Ferner sind sie im Vergleich zu den letzteren gegenüber einem Abbau durch Hydrolyse weniger empfindlich. Diese Besonderheit macht es leicht, einen der beabsichtigten Zwecke zu erreichen, nämlich die Herstellung von Mikroteilchen oder injizierbaren Mikrokapseln mit sehr kleinen Dimensionen in der Größenordnung von nur einigen Mikron oder einigen zig Mikron.

Die vorgenannten Polyester oder ihre Mischungen eignen sich für jede Form eines Trägers für Arzneistoffe. Man kann z.B. eine Matrix vorsehen, in deren Innerem der Wirkstoff, z.B. in Form von Kügelchen, Einsätzen, Mikrokugeln oder Mikroteilchen, dispergiert oder solubilisiert ist. Diese Polyester oder ihre Mischungen sind insbesondere auf eine Anwendung der Techniken des Mikroverkapselns der Wirkstoffe abgestimmt, wie des Mikroverkapselns durch Phasentrennung oder des Mikroverkapselns durch Verdampfen (Lösungsmittelverdampfungsmikroverkapselung). Um die Träger in einer praktischen Form zu erhalten, kann man gleichfalls Methoden, wie das Trocknen durch Wärme (Sprühtrocknen) und das Trocknen in der Kälte (Gefriertrocknen), anwenden, bei denen man Mikroteilchen erhält, welche den Wirkstoff enthalten. Man kann auch ein Extrudieren vornehmen, das die Herstellung von Einsätzen oder Implantaten in vorgegebenen Formen erlaubt. Es handelt sich um bekannte Techniken. Einige davon werden in den nachfolgenden Beispielen genauer beschrieben.

Zur Herstellung der Mikrokapseln verwendet man vorzugsweise Polyester mit einem mittleren Molekulargewicht der Größenordnung von etwa 2000 bis 5000, z.B. in der Größenordnung von etwa 2500. Gemäß einer besonderen Ausführungsform der Erfindung setzt man einen solchen Polyester im Gemisch mit einem Copolymer der D,L-Milchsäure und der Glykolsäure (etwa 50 : 50) mit einem mittleren Molekulargewicht von etwa 35 000 bis 60 000, vorzugsweise mit einem Molekulargewicht in der Größenordnung von 45 000, ein. Diese Aufzählung ist aber nicht erschöpfend.

In Abhängigkeit vom Einzelfall kann man auch in die Polymermasse ein biologisch verträgliches Modifizierungsmittel bezüglich der Hydrolyse einarbeiten, wie eine Carbonsäure, z.B. Citronensäure. Es kann auch ein Salz, wie Natriumchlorid (neutral) oder Natriumcarbonat (alkalisch), zugesetzt werden.

Trotz des oben genannten lipophilen Charakters weisen die erfindungsgemäßen Polyester eine ausreichende Affinität gegenüber hydrophilen Arzneistoffen, wie Polypeptiden, auf. Als Arzneistoffe setzt man z.B. natürliche oder synthetische Polypeptide mit 3 bis 60 Aminosäureeinheiten oder auch ein Derivat eines Polypeptids, wie ein nicht-toxisches Salz eines Polypeptids, ein. Beispielsweise kann man mit Vorteil ein Dekapeptid, wie das das luteinisierende Hormon freisetzende Hormon und das Follikel stimulierende Hormon (LHRH) oder eines ihrer natürlichen oder synthetischen Analoga oder das Tyrosin freisetzende Hormon (THRH), Insulin, Somatostatin oder eines seiner synthetischen Analoga, menschliches oder tierisches Calcitonin, das menschliche oder tierische Wachstumshormon, das das Wachstumshormon freisetzende Hormon (GHRH), ein Kardiopепtid, wie ANP (human-1-28), oder ein natürliches oder rekombinantes Interferon, einsetzen. Diese Wirkstoffe eignen sich gut für verschiedene Techniken der Mikroverkapselung.

Allgemein gesagt, können die Arzneistoffe, die man mit Vorteil in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen

verwenden kann, aus Stoffen ausgewählt werden, die eine antiinflammatorische, immunodepressive, antithrombotische, neuroleptische antidepressive oder antihypertensive Wirkung oder eine Antitumorwirkung aufweisen, oder aus nicht-toxischen Salzen dieser Stoffe. Diese Aufzählung ist nicht abschließend.

Im allgemeinen enthalten die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen den ausgewählten Arzneistoff in einer Menge von etwa 0,5 bis 20 Gew.-%, wobei diese Grenzen aber im Einzelfall überschritten werden können. Eine der bevorzugten Formen dieser Zusammensetzungen besteht aus Mikroteilchen oder injizierbaren Mikrokapseln, die eine mittlere Größe von etwa 1 bis 500 µm aufweisen und in einem Träger dispergiert sind, der für eine parenterale Injektion vorgesehen ist.

Bei Verabreichung in vivo oder in einer physiologischen wäßrigen Umgebung setzt die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung den Arzneistoff in dem umgebenden Milieu konstant während eines Zeitraums von mindestens einer Woche frei.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken.

Beispiel 1

Herstellung eines Polyesters der Bernsteinsäure
29,25 g (0,25 mol) Bernsteinsäure wurden mit 22,53 g (0,25 mol) 1,4-Butandiol, 0,43 g p-Toluolsulfonsäure (1 Gew.-%, bezogen auf die theoretische Ausbeute des Polyesters) und 90 ml Toluol gemischt. Das Gemisch wurde in einen Reaktor gegeben, der mit einem Magnetrührer, einem Thermometer, einer Zuführung für Inertgas (N_2) und einem Wasserabscheider ausgerüstet war. Das Reaktionsgemisch wurde auf 110°C erhitzt. Nach zehnstündigem Erhitzen wurde eine erste Probe des Polymers entnommen, um die Intrinsik-Viskosität (I.V.) zu bestimmen. Die Probenentnahmen erfolgten in regelmäßigen Zeitabständen, bis ein Wert der I.V. von 0,34 (gemessen bei 25°C in Chloroform) erhalten wurde. Von diesem Augenblick an wurde die Wärmezufuhr unterbrochen, und man ließ das Reaktionsgemisch unter Rühren sich auf Umgebungstemperatur abkühlen.

Beispiel 2

Herstellung eines Polyesters der Bernsteinsäure
47,24 g (0,40 mol) Bernsteinsäure wurden mit 60,57 g (0,42 mol) 1,4-Cyclohexandimethanol gemischt. Das ganze Gemisch wurde in einen Reaktor gegeben, der mit einem Magnetrührer, einem Thermometer und einer Destillationsbrücke, welche das Einführen eines Inertgases (N_2) erlaubte, sowie einer Vakuumpumpe ausgerüstet war. Nachdem das Reaktionsgemisch einmal unter eine inerte Atmosphäre gesetzt worden war, wurde die Temperatur während 22 h schrittweise auf 130 bis 170°C erhöht und dann bei einem Druck von 133 Pa (1 Torr) auf 180°C gehalten. Nach 72-stündigem Halten dieser Temperatur und Abkühlen auf etwa 25°C erhielt man das gewünschte Polymer mit einem I.V. von 0,27 (gemessen bei 25°C in Chloroform).

Beispiel 3

Herstellung eines Polyesters der Fumarsäure
34,83 g (0,3 mol) Fumarsäure wurden mit 28,4 g (0,315 mol) 2,3-Butandiol gemischt und in einen Reaktor gemäß Beispiel 2 gebracht. Nachdem das Reaktionsge-

misch einmal unter eine inerte Atmosphäre gesetzt worden war, wurde die Temperatur während 6 h schrittweise auf 130 bis 180°C erhöht und dann unter einem Druck von 666 Pa (5 Torr) während 20 h auf 170 bis 180°C gehalten. Man erhielt so das gewünschte Polymer mit einem mittleren Molekulargewicht von etwa 2 000 (gemessen mittels des Dampfdrucks durch Osmometrie).

Beispiel 4

Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung auf Polyesterbasis durch Mikroverkapseln
0,10 g eines Dekapeptids der Formel (pyro)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gyl-NH₂ (im folgenden "LHRH-D-Trp₆" genannt) wurden in einer Lösung von 2,0 g eines gemäß Beispiel 1 hergestellten Poly-1,4-butylensuccinats (I.V. 0,35) in 100 ml Methylenchlorid suspendiert. Die Suspension wurde dann mit einer Lösung von 1,35 g Methylcellulose in 500 ml destilliertem Wasser bei einer Drehzahl von 1900 U/min emulgiert und dann das organische Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung bei einer Drehzahl von 470 U/min während 2 h bei 40°C unter einem Druck von 50 654 Pa (380 Torr) abgetrennt. Die erhaltenen Mikrokapseln wurden nachfolgend abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen und schließlich unter vermindertem Druck getrocknet.

Beispiel 5

Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung auf Polyesterbasis durch Mikroverkapseln
0,037 g LHRH-D-Trp₆ wurden in einer Lösung von 1,0 g Poly-1,4-butylensuccinat (mittleres Molekulargewicht 2600) in 36 ml Methylenchlorid suspendiert. Bei Raumtemperatur wurden mit einer Geschwindigkeit von etwa 5 ml/min schrittweise 30 ml Siliconöl der Suspension zugegeben. Die erhaltene Suspension, welche die embryonalen Mikrokapseln enthielt, wurde dann unter gutem Rühren in 3000 ml 1,1,2-Trichlortrifluorethan (Freon 113) eingetragen und bei Umgebungstemperatur gehalten. Nach 5-minütigem Rühren wurden die erhaltenen Mikrokapseln abfiltriert und unter vermindertem Druck getrocknet.

Die Analyse der so erhaltenen Mikrokapseln zeigte, daß sie von allen restlichen Lösungsmittelspeuren, d.h. von 1,1,2-Trichlortrifluorethan, vollständig frei waren. Zum Vergleich wird darauf hingewiesen, daß man im Falle von unter identischen Bedingungen hergestellten Mikrokapseln, ausgehend von einem D,L-Lactid-glycolid-copolymer, einen Restgehalt von mindestens 5 Gew.-% beobachtet.

Beispiel 6

Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung auf der Basis eines Polymer-Copolymer-Gemisches durch Mikroverkapseln
0,037 g LHRH-D-Trp₆ wurden in 36 ml Methylenchlorid suspendiert, das folgendes Gemisch in Lösung enthielt:

- 0,40 g Poly-1,4-butylensuccinat (mittleres Molekulargewicht etwa 2600);
- 0,60 g D,L-Lactid-glycolid-copolymer 50:50 (mittleres Molekulargewicht etwa 45 000).

Nach dem Durchlaufen der in Beispiel 5 angegebenen Behandlungen führte die erhaltene Suspension zu Mi-

krokapseln mit folgenden Eigenschaften: Mittels einer Solubilisierungsbehandlung mit Dimethylformamid wurde gezeigt, daß das D,L-Lactid-glycolid-copolymer den Kern der Mikrokapseln und das Poly-1,4-butylensuccinat deren Außenwand darstellt.

Man stellte darüber hinaus fest, daß die getrockneten Mikrokapseln ein besseres Fließvermögen aufwiesen als vergleichbare Mikrokapseln, die nur aus D,L-Lactid-glycolid-copolymer oder nur aus Poly-1,4-butylensuccinat hergestellt worden waren. Vergleichbare Ergebnisse wurden mit Mischungen erhalten, die 0,20 bzw. 0,30 g Poly-1,4-butylensuccinat (mittleres Molekulargewicht etwa 2600) auf 0,80 bzw. 0,70 g D,L-Lactid-glycolid-copolymer, 50:50, (mittleres Molekulargewicht etwa 45 000) enthielten.

Beispiel 7

Bestimmung der Aktivität einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung in Form von Mikrokapseln
Man benutzte für diese Untersuchung Mikrokapseln mit dem Stoff LHRH-D-Trp₆, die gemäß dem in Beispiel 5 angegebenen Verfahren erhalten sowie in angemessener Weise getrocknet und sterilisiert worden waren. Die Mikrokapseln wurden in Form einer wäßrigen sterilen Suspension (1% eines Polyoxyethylenderivats eines Sorbitanesters (TWEEN)/2% NaCMC) in einer Menge von 300 µg/kg Ratten injiziert, die dem Labor zur Verfügung standen. Die Blutanalyse bezüglich des freigesetzten LHRH-D-Trp₆ und bezüglich Testosteron wurde mittels Radioimmunmessung nach üblichen Techniken durchgeführt. Die erhaltenen Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt. Die Messungen wurden an vier Versuchstieren vorgenommen.

Tabelle

Zeit (Tage)	LHRH-D-Trp ₆ (ng/ml)	Testosteron (ng/ml)
0	0,05	3,58
0,25	7,09	nicht bestimmt
2	1,53	7,15
4	0,32	1,25
7	0,28	1,13
11	0,23	1,07
14	0,07	1,40
18	0,06	1,72
21	0,07	1,55
25	0,07	2,40

Nach einer anfänglichen Stimulationsphase (einer anfänglichen Berstwirkung; initial burst effect) wird das LHRH-D-Trp₆ kontinuierlich freigesetzt und liegt bis zum 11. Tag sowie auch danach in konstanter Menge vor. Die Menge an Testosteron nimmt ab und erreicht am 4. Tag ein einer Kastration entsprechendes Niveau. Dieses Niveau bleibt bis zum 21. Tag.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, insbesondere mit einer verlängerten und kontrollierten Freigabe einer wirksamen Dosis eines Arzneistoffs, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Träger für den Arzneistoff ein Polymer, ein Copolymer oder

ein Gemisch aus Polymeren und/oder Copolymeren in biologisch abbaubarer Form aus einer Dicarbonsäure, die aus den Säuren des Krebs-Zyklus ausgewählt ist, und aus einem aliphatischen Diol mit 4 Kohlenstoffatomen oder aus 1,4-Cyclohexandimethanol enthält. 5

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Dicarbonsäure des Krebs-Zyklus aus Fumarsäure und Bernsteinsäure ausgewählt ist. 10

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das aliphatische Diol mit 4 Kohlenstoffatomen aus 1,4-Butandiol und 2,3-Butandiol ausgewählt ist.

4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymer oder Copolymer der Dicarbonsäure des Krebs-Zyklus und des Diols ein mittleres Molekulargewicht von 2000 bis 50 000, vorzugsweise von 2000 bis 10 000, aufweist. 20

5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Gemisch der Polymeren und/oder Copolymeren mindestens ein Polymer oder Copolymer einer Dicarbonsäure, ausgewählt aus Fumarsäure und Bernsteinsäure, 25 und eines Diols, ausgewählt aus 1,4-Butandiol, 2,3-Butandiol und 1,4-Cyclohexandimethanol, sowie mindestens ein Polymer oder Copolymer von Milchsäure und/oder Glykolsäure enthält.

6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymer oder Copolymer der Milchsäure und/oder der Glykolsäure ein mittleres Molekulargewicht von 35 000 bis 60 000 aufweist und vorzugsweise 60 bis 80 Gew.-% des Gemisches der Polymeren und/oder Copolymeren 35 ausmacht.

7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Modifizierungsmittel bezüglich der Hydrolyse des Polymers enthält. 40

8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoff eine Substanz, die eine antiinflammatorische, immunodepressive, antithrombotische, neuroleptische, antidepressive oder antihypertensive Wirkung oder eine Antitumorwirkung aufweist, oder ein nicht-toxisches Salz einer dieser Substanzen ist. 45

9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoff ein Polypeptid oder ein Derivat eines Polypeptids, wie ein nicht-toxisches Salz eines Polypeptids, ist. 50

10. Zusammensetzung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Polypeptid ein Decapeptid, wie das das luteinisierende Hormon freisetzende Hormon und das Follikel stimulierende Hormon (LHRH) oder eines ihrer natürlichen oder synthetischen Analoga oder das Tyrosin freisetzende Hormon (THRH), Insulin, Somatostatin oder eines seiner synthetischen Analoga, menschliches oder tierisches Calcitonin, menschliches oder tierisches Wachstumshormon, das ein Wachstumshormon freisetzende Hormon (GHRH), ein Cardiopeptid, wie ANP (human 1 – 28), oder ein natürliches oder rekombinantes Interferon ist. 60

11. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß es den Arzneistoff in einer Menge von etwa 0,5 bis 20 Gew.-% enthält. 65

12. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Matrix, in deren Innerem der Arzneistoff z.B. als Kügelchen oder eingesetzte Teilchen, Mikroteilchen oder Mikrokugeln dispergiert oder solubilisiert ist, oder in Form von Mikrokapseln vorliegt.

13. Zusammensetzung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von Mikroteilchen oder injizierbaren Mikrokapseln mit einer mittleren Größe von 1 bis 500 µm, dispergiert in einem für die parenterale Injektion bestimmten Träger, vorliegt.

14. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie bei der Verabreichung in vivo oder beim Einbringen in ein physiologisches wäßriges Milieu den Arzneistoff in dem umgebenden Milieu konstant während eines Zeitraums von mindestens 1 Woche freigibt.

- Leerseite -